

症 例 報 告 (第21回若手奨励賞受賞論文)

症状発現から診断までに半年を要した ACTH 単独欠損症の一例

松 田 宙 也¹⁾, 倉 橋 清 衛²⁾, 遠 藤 ふうり²⁾, 梶 田 志 保²⁾, 三 井 由加里²⁾,
吉 田 守美子²⁾, 明 比 祐 子²⁾, 遠 藤 逸 朗²⁾, 福 本 誠 二²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾徳島大学病院内分泌・代謝内科

(平成31年4月16日受付) (平成31年5月8日受理)

症例は53歳男性。食欲低下や悪心、上肢の関節痛などを自覚して総合病院救急外来などを受診したが、消化管精査などで異常を認めず、低Na血症の補正のみで経過観察されていた。上記症状の発現より6ヵ月で体重が10 kg 減少し、全身倦怠感も増悪したため、当院総合診療部を紹介受診した。その際に ACTH, cortisol の著明な低下が認められ、内分泌代謝内科に紹介を受けた。患者の訴える症状はいずれも副腎不全症状に合致し、グルココルチコイド補充によりすべての症状の速やかな消失と検査値の改善を認めた。視床下部ホルモンおよびインスリン負荷試験の結果より ACTH 単独欠損症に伴う副腎不全と診断した。副腎不全は非特異的な症状で発症することが多く、しばしば診断に時間を要する。しかしながら、感染などを契機に副腎不全からクリーゼに移行した場合は非常に致死率が高いため、本症の診断確定後は直ちに適切な治療を開始する必要がある。また、慢性期の本症患者がよりよい生命予後を達成するためには、患者および患者の家族に対する教育により、副腎クリーゼを予防することが重要である。

はじめに

副腎不全は感染などのストレスを機に急激に症状の増悪がみられ、ときに致命的となることがあるため、早期

かつ正確な診断が求められる。しかしながら、その病初期の症候は、消化器症状や関節痛、全身倦怠感など、非特異的であることが多く、しばしば診断までに時間を要する。今回、症状発現から診断までに半年を要した ACTH 単独欠損症・副腎不全の一例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：53歳，男性。主訴：食欲不振，悪心，体重減少。
現病歴：X 年 4 月から明らかな誘因なく食欲が低下していき，悪心と上肢の関節痛を自覚するようになった。X 年 6 月に医療機関を受診した際，血圧測定時に収縮期血圧が測れなくなり，直後に数秒間意識消失したため総合病院に緊急搬送された。搬送先での血液検査では血清 Na 126mEq/L と低 Na 血症を認めたが心電図，胸部 X 線，心臓エコー検査で異常を認めなかったため輸液による電解質補正を受けたのち帰宅した。その後も食欲不振が続き，全身倦怠感も伴うようになった。X 年 8 月に近医を再度受診した際に Hb 12.4mg/dL と軽度の貧血が認められたが，上部消化管内視鏡，便潜血反応および腹部エコー検査において異常は指摘されなかった。さらに，体重が半年の経過で63 kg から53 kg まで減少し，原因精査のため X 年10月に当院総合診療部を紹介受診した。

その際にACTH 2.1pg/mL, コルチゾール 0.3μg/dLと低値でACTH産生低下による副腎不全が疑われ当科に紹介された。

来院時身体所見：意識：清明，身長：170cm，体重：53.6kg，BMI：18.5kg/m²，体温：36.8℃，血圧：94/67mmHg，脈拍：103/min，SpO₂：98%（室内気），頭部：眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，咽頭粘膜発赤なし，頸部：血管雑音なし，リンパ節腫脹なし，甲状腺腫大なし，呼吸音：正常肺胞音，心音：S1→，S2→，S3（-），S4（-），心雑音なし，腹部：平坦・軟，圧痛なし，肝脾触知しない，上肢：皮膚硬化なし，左手第4指PIP関節に圧痛あり，関節腫脹なし，下肢：浮腫なし

来院時検査（表1）では，好酸球の増多と軽度の正球性貧血を認めた。総蛋白とアルブミンが低下しており，低栄養が示唆された。血清Na濃度は軽度低下していた。ACTHおよび血清コルチゾールの基礎値は低値で，ACTH依存的に産生される副腎アンドロゲンの一種で

あるDHEA-Sも基準値下限であった。入院後に行った視床下部ホルモン四者負荷試験（表2）では，ACTHおよびコルチゾールは基礎値低値でCRHに無反応であった。ACTHを除く下垂体前葉ホルモンは基礎値正常で負荷後の反応も良好であった。インスリン低血糖試験（表3）では有効な低血糖刺激が得られたが，ACTHおよびコルチゾールの分泌はみられなかった。これらの負荷試験結果より，ACTH単独欠損症と診断した。頭部MRIでは下垂体は萎縮し，Gd造影において造影不良域や下垂体炎を疑わせる所見は認めなかった（図1A-D）。抗下垂体抗体は陰性であった。

内分泌・代謝内科受診時に血圧低下を含む副腎不全症状が認められたため，同日よりヒドロコルチゾン15mg/day内服を開始した。内服開始後，速やかにすべての症状が改善し，5日後には食欲が以前の状態にまで回復した。治療開始から約2週間後の再診時には血圧123/81mmHg，血清Na145mEq/Lと正常化がみられた。ヒド

表1．入院時検査所見

血算		生化学			
WBC	6500 /μL	AST	64 U/L	Na	136 mEq/L
Neutro	38.4 %	ALT	41 U/L	K	3.8 mEq/L
Lympho	44.0 %	LDH	259 U/L	Cl	101 mEq/L
Mono	5.3 %	T-Bil	0.5 mg/dL	Fe	64 μg/dL
Eosino	8.6 %	ALP	168 U/L	UIBC	123 μg/dL
	(559 /μL)	g-GT	16 U/L	ferritin	167 ng/mL
Baso	1.2 %	Amy	79 U/L	内分泌	
RBC	409 × 10 ⁴ /μL	CK	600 U/L	FT4	0.95 ng/dL
Hb	12.5 g/dL	TP	5.8 g/dL	FT3	5.3 pg/dL
MCV	93.8 fL	Alb	3.8 g/dL	TSH	0.75 μU/mL
MCHC	32.6 g/dL	BUN	9 mg/dL	ACTH	2.1 pg/mL
Plt	26.4 × 10 ⁴ /μL	Cr	0.63 mg/dL	コルチゾール	0.3 μg/dL
				DHEA-S	47 μg/dL

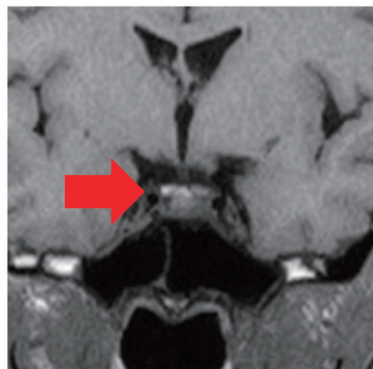
表2．視床下部ホルモン四者負荷試験

	0(min)	30	60	90	120	基礎値	反応
GH(ng/mL)	0.58	5.62	5.42	4.41	3.10	正常	正常
PRL(ng/mL)	9.2	48.1	29.4	18.7	13.5	正常	正常
TSH(μU/mL)	3.38	17.89	12.53	9.52	7.31	正常	正常
LH(mIU/mL)	4.8	34.4	35.6	30.2	25.5	正常	正常
FSH(mIU/mL)	5.5	10.1	11.8	11.6	11.4	正常	正常
ACTH(pg/mL)	<2.0	<2.0	2.2	<2.0	<2.0	低値	無反応
コルチゾール(μg/dL)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	低値	無反応

表 3. インスリン低血糖試験

	0(min)	30	60	90	基礎値	反応
血糖 (mg/dL)	80	39	75	76	正常	有効刺激
GH (ng/mL)	<0.10	1.44	15.72	9.99	正常	正常
ACTH (pg/mL)	2.2	<2.0	<2.0	<2.0	低値	無反応
コルチゾール (μg/dL)	0.2	0.2	0.2	0.2	低値	無反応

A. T1 強調画像・単純撮影、冠状断



B. T1 強調画像・ガドリニウム造影、冠状断



C. T1 強調画像・単純撮影、矢状断



D. T1 強調画像・ガドリニウム造影、矢状断

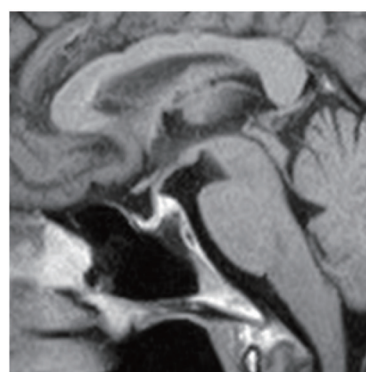


図 1. 下垂体 MRI

下垂体茎の偏倚やトルコ鞍近傍に占拠性病変はなく、下垂体の萎縮が認められた (A, B)。下垂体後葉の高信号は保たれていた (C, D)。

ロコルチゾン開始後も尿量増加はなく、仮面尿崩症は明らかではなかった。

考 察

下垂体前葉ホルモンのうち ACTH にのみ分泌障害を認めるものを ACTH 単独欠損症と呼ぶ。成人発症の場

合は男性に多く、平均発症年齢は50歳代である。病因は不明であるが、甲状腺機能低下症などの自己免疫疾患を合併する場合がある¹⁾。ACTH 単独欠損症の臨床症状はコルチゾール欠乏にともなう副腎不全症状が主体である (表 4)。

原発性および続発性副腎不全ともに副腎不全症状の発症から半年以内に診断がついた患者は50%未満であり、

68%の患者が初診時に正しく診断されていなかったとの報告があり、診断にはしばしば時間を要する²⁾。本症例では食欲低下、悪心、体重減少、関節痛あるいは低血圧といった症候と、軽度の貧血、好酸球増多、血清 Na 低値といった検査所見が認められた。これらの症候・所見が副腎不全に合致すること、前医で循環器系や消化器系のスクリーニングをすでに受けており、それらの異常は否定的であったことから内分泌系の異常を疑い診断に至った。

副腎不全は感染などのストレスを機に急激に増悪し、副腎クリーゼに至ると時に致死的となる。臨床的に副腎クリーゼを疑った場合は、血清 ACTH およびコルチゾールの検査を提出したうえで、検査結果を待たずとも躊躇せずグルココルチコイドの投与を開始する必要がある。グルココルチコイド投与にて劇的な症状の改善がみられれば、副腎不全が基礎にあったと判断できる根拠になり得る。表5に副腎クリーゼ発症時の代表的な治療例を示す³⁾。

また、ステロイドホルモン補充療法を行っている既知の副腎不全症患者であっても44%が副腎クリーゼを経験し、その頻度は6.3件/人・年との報告がある⁴⁾。わが国

で行われた疫学調査では、副腎クリーゼの誘発要因は感染症が63%、手術が6%、外傷6%と報告されている⁵⁾。副腎クリーゼの予防のため、インフルエンザなどの感染症に罹患した状態（いわゆるシックデイ）では普段服用している量の2～3倍のグルココルチコイドを補充する必要がある。生涯にわたってステロイドホルモン補充療法が必要となった副腎不全症患者では、副腎クリーゼを予防し安全に生活するために患者教育が極めて重要である。

結 語

副腎不全の症状は非特異的であり、しばしば診断確定までに時間を要する。上記の副腎不全症候・検査所見を複数認めた場合は副腎不全を鑑別にあげ、精査を行うとともに速やかにグルココルチコイド補充療法を開始すべきである。

文 献

- 1) Charmandari, E., Nicolaides, N. C., Chrousos, G. P.:

表4. 副腎不全の主症候・主検査所見

症候	検査所見
全身倦怠感	低血圧
易疲労性、無気力、脱力感	貧血
食欲不振、体重減少	好酸球増多
消化器症状	リンパ球増多
(悪心・嘔吐、下痢、腹痛)	低血糖
筋肉痛・関節痛	低 Na 血症
ショック	色素沈着*
* 原発性副腎不全の場合のみ	塩分摂取の欲求*

表5. 副腎クリーゼ発症時の治療法

1. 心機能監視下に1000ml/時の速度で生理食塩水を点滴静注
2. ヒドロコルチゾン (HC) 100mg 静注後、5%ブドウ糖液中に100-200mg の HC 混注した溶液を24時間で点滴静注 (あるいは25-50mg の HC を6時間毎に静注)

生理食塩水の投与量については、年齢や病態を考慮して判断 (文献3から引用改変)

- Adrenal insufficiency. *Lancet.*, **383** : 2152-67, 2014
- 2) Bleicken, B., Hahner, S., Ventz, M., Quinckler, M.: Delayed Diagnosis of Adrenal Insufficiency is Common: A Cross-Sectional Study in 216 Patients. *Am J Med Sci.*, **339** : 525-31, 2010
- 3) Jung, C., Inder, W. J.: Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *Med J Aust.*, **188** : 409-413, 2008
- 4) Hahner, S., Loeffler, M., Bleicken, B., Drechsler, C., *et al.*: Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the new need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol.*, **162** : 597-602, 2010
- 5) 柳瀬敏彦, 藤枝憲二, 梶野浩樹, 棚橋祐典 他: アジソン病, 副腎性サブクリニカルクッシング症候群の全国における実態調査. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成22年度研究報告書, 2011, pp. 139-146

A case of isolated ACTH deficiency that required 6 months for the diagnosis from onset

Hiroya Matsuda¹⁾, Kiyoe Kurahashi²⁾, Furi Endo²⁾, Shiho Masuda²⁾, Yukari Mitsui²⁾, Sumiko Yoshida²⁾, Yuko Akehi²⁾, Itsuro Endo²⁾, and Seiji Fukumoto²⁾

¹⁾*The Medical Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A 53-year-old man noticed anorexia, nausea, and arthralgia of the upper limbs in April, 201X. Since these symptoms persisted, he visited general hospital and clinic and was examined for blood chemistry, ECG, echocardiography and so on. However, he did not get a definitive diagnosis and was followed up with drip infusion of saline. The symptoms did not subside and fatigue and syncope with hypotension developed. Furthermore, he also suffered weight loss of 10 kg in few months and was referred to our hospital for more detailed examinations in October, 201X. Upon the initial examination, all his symptoms matched those of adrenal insufficiency and notable decreases of both plasma ACTH and serum cortisol level were observed. Prompt glucocorticoid supplementation improved his symptoms and the abnormal laboratory data immediately. He was diagnosed adrenal insufficiency due to isolated ACTH deficiency from the results of CRH loading test and insulin tolerance test.

Since most of the symptoms and laboratory findings are non-specific, diagnosis of adrenal insufficiency is often delayed. However, adrenal insufficiency could worsen when the patient is under stress (e.g. infection) and often be life-threatening. Glucocorticoid replacement therapy should be initiated as soon as the diagnosis is confirmed. Furthermore, educating patients and his families plays a very important role in the management of chronic adrenal insufficiency, in particular to the prevention of adrenal crisis.

Key words : isolated ACTH deficiency, adrenal insufficiency, anorexia, nausea, arthralgia